

本文引用格式:滕金豪,俞渊,刘春丽,等.MDT模式下中国原发性肝癌的外科治疗现状[J].安徽医学,2023,44

(6):736-740.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.06.026

· 综述 ·

MDT模式下中国原发性肝癌的外科治疗现状

滕金豪 俞渊 刘春丽 肖丽君 杨文 庞尧安

[摘要] 原发性肝癌是全球范围内常见的恶性肿瘤之一,发病率高,预后差。目前手术治疗依旧是肝癌最主要的根治性手段,但随着医学科学技术的不断发展,包括消融术、精准放化疗、靶向及免疫治疗等手段给患者带来了更多的选择,然而由于肝癌的个性化差异,对于大部分初诊时已经丧失手术机会的患者而言,总体治疗效果欠佳。因此如何提高手术疗效、减少复发、控制肿瘤进展、使不可切除患者重新获得手术机会及延长患者生存期成为了肝癌治疗面临的问题,当前转化治疗、术前新辅助、术后辅助治疗等综合性治疗方案的出现,表示肝癌的治疗正朝着以手术为中心的多学科团队参与模式转变。本文聚焦当前多学科团队诊疗模式下的肝癌外科治疗现状作如下综述。

[关键词] 多学科团队诊疗;原发性肝癌;手术切除;局部治疗;系统治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.06.026

2020年国际癌症研究机构发布报告:原发性肝癌是全球第6大最常诊断的癌症和第3大癌症死亡原因,其中肝细胞癌(以下简称肝癌)约占病例总数的四分之三^[1]。而在我国,预计到2044年,每年肝癌发病人数和死亡人数仍将超过10万^[2],可见在世界范围内,肝癌对人类的命健康存在严重威胁。目前肝癌的治疗,单一方法已经出现天花板效应,而多学科参与、多种治疗方法共存的多学科团队(multidisciplinary team, MDT)诊疗模式是当前治疗肝癌的潮流和趋势^[3]。尽管外科治疗依旧是当前肝癌患者获得长期生存最重要的手段,但多学科参与制定的规范化综合治疗策略肝癌患者的长期效果最佳^[4]。因此基于肝癌的治疗现状和MDT模式的背景,本文将主要针对原发性肝癌的外科治疗现状作一综述,以期对肝癌的临床研究提供思路与参考。

1 可切除肝癌的首选:肝切除术

1.1 围手术期准备

1.1.1 术前综合评估 对于肝脏储备功能良好的早期肝癌(Ia期、Ib期)及部分中期肝癌(IIa期),肝切除术是第一选择。肝癌的术前综合评估是一个多学科参与的过程,内容主要包括:①患者的全身状况,术前邀请营养科、麻醉科等多学科会诊评估患者的营养状况、全身系统能否耐受外科治疗,是手术能否顺利实施的首要因素;②肝功能储备,可通过血清学指标(酶学标志物、肝脏特异合成蛋白等)结合综合评价系统(Child-Pugh评分、吲哚菁绿滞留试验等)进行肝功能定量评估,由超声、CT、MRI等非侵入性成像技术检查判断肝硬化程度并测定剩余肝脏体积,但单纯体积测定并不能体现肝功能储备情况,而各种肝功能定量

测定试验及评分都有其缺陷和不足^[5-6],因此,肝功能储备评估不仅需要结合肝体积测定及肝功能定量,还需要多种方式互相补充验证,得到的结果对于预测患者术后才更具可靠性和敏感性;③肿瘤状况,通过影像学检查手段明确肿瘤的位置、大小、数量及中国肝癌分期,有利于帮助外科医师进行手术决策的制定,但由于血管侵犯、淋巴结转移等情况有时难以判断,所以MDT会诊中影像科专家的阅片意见至关重要^[7]。

1.1.2 术前新辅助/术后辅助治疗 有效预防肝切除术后肿瘤复发,对提高患者总体生存率具有重大意义。术前新辅助治疗期望通过抗病毒、靶向抗肿瘤、局部放化疗等术前干预,以达到缩减肿瘤体积,增加根治性切除率,使手术更容易完成,消灭潜在病灶,降低肿瘤复发的作用;而根据术后病理检验结果及影像学表现,行术后辅助抗肿瘤治疗的目的亦是增强手术疗效减少复发。国内外多项回顾性研究^[8-10]显示,肝癌围手术期行免疫/放疗/肝动脉化疗等治疗与单纯手术治疗相比,可降低肿瘤的术后复发率,提高患者总体生存率,且不影响手术的安全性。但目前对于肝癌的术前新辅助或术后辅助治疗研究较少,原发性肝癌诊疗指南(2022年版)^[4](以下简称2022版指南)也未明确推荐,因此可切除肝癌患者是否行围手术期辅助治疗,应在MDT会议中经肿瘤内科、介入科、核医学科、病理科等多领域有丰富临床经验的专家团队共同讨论后,明确是否存在高危复发因素及患者是否获益,进而决定是否参与早期治疗^[11]。

1.2 手术方案的制定

1.2.1 选择手术方式:腹腔镜or开腹手术 随着微创技术发展以及操作者能力的提高,腹腔镜肝切除术(laparoscopic liver resection, LLR)的应用范围也得到了扩展。LLR治疗肿瘤直径<

基金项目:广西中医药大学“岐黄工程”高层次人才团队培育项目(编号:2021006)

作者单位:241002 广西南宁 广西中医药大学研究生院(滕金豪,刘春丽,肖丽君,杨文,庞尧安)

530022 广西南宁 广西中医药大学第一附属医院肝胆外科(俞渊)

通信作者:俞渊, yuyuantor@163.com

5 cm、5~10 cm 的肝癌安全性和有效性已经被广泛认可^[12-15],而对于>直径10 cm的巨块型肝癌,由于操作空间过小、术中难以确保根治性切除以及容易造成瘤体破裂等因素,使LLR受到了一定限制,不过在有经验的医疗中心,LLR治疗经过选择的巨块型肝癌同样可行,如中山大学孙逸仙纪念医院报道的1例直径达12.8 cm的晚期肝癌患者,经转化治疗后,成功行LLR^[16]。另外,对于手术难度较高的肝癌患者,如位于主要血管结构的中心性肝细胞癌,LLR的安全性和有效性同样得到了验证^[17];然而计划外的中转开腹仍不能避免,有文献^[18]报道LLR的中转开腹率约为10.8%,肝硬化、肿瘤>10 cm、肿瘤位于后上段、需大范围切除等都是导致LLR中转开腹风险升高的因素。因此,术前邀请影像科专家参与MDT会诊评估肝脏及肿瘤状态,讨论手术切除范围,对于选择合适的手术方式是必要的。

1.2.2 选择手术入路 肝脏手术入路考虑的问题主要有2个:①怎么进入肝脏;②如何从肝脏找到肿瘤并切除^[19]。根据不同的研究角度,肝癌手术入路可分为3类^[20]:①按操作方向,包括前入路、头侧入路、外侧入路、中间入路、胸腔入路和后腹膜入路等;②按解剖部位,包括Rouviere沟入路、Arantius入路、肝圆韧带入路、尾状叶入路及肝实质入路等;③按优先解剖的管道,包括Glisson肝蒂入路和肝静脉入路。实际临床操作中,上述入路并非固定的单一策略,需要术者根据具体术式,结合患者的肿瘤情况,进行入路选择和组合。而在MDT模式下,由阅片能力丰富的影像科医师和手术经验丰富的主刀医师互相配合,在详细的肿瘤状态评估、切除范围划定的基础上进行讨论和决策,才能为入路的选择提供质量保障。

1.2.3 选择切除方式 肝癌的切除方式主要分为3种:①解剖性肝切除(anatomical hepatectomy, AH)与非解剖性肝切除(non-anatomical liver resection, NALR),AH以精准肝切为理念对相对完整的肝段、亚段或联合肝段进行切除,NALR则以肿瘤包膜与周围肝组织的间隙进行切除,理论上AH要优于NALR,但由于AH对技术要求较高,操作不当容易导致术中出血等一系列问题,因此临床中NALR应用更加广泛^[21];②离体肝切除,适用于常规体内手术难以切除的肝脏占位性病变,切除范围比体内切除更加精准、术中出血风险更低、肝脏缺血损伤更小、复杂血管重建也更加方便,但肝静脉重建过程中易出现肝静脉流出道梗阻,若出现,应在肝功能障碍之前立即进行介入血运重建^[22];③二步肝切除,包括联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)和门静脉栓塞术(portal vein embolization, PVE),适用于肿瘤过大或预计术后残余肝体积不足的肝癌患者。ALPPS术后残余肝体积增长速度优于PVE,可显著改善患者的二步手术完成率及根治性切除率,但创伤性较大,患者能否耐受二次手术存在不确定性,且术后并发症多^[23];PVE与ALPPS相比损伤较小,但由于只栓塞了肿瘤所在半肝的门静脉,等待二次手术期间肿瘤进展风险更大,因此,目前临床上多联合肝动脉化疗或扩大栓塞肝静脉使用^[24-25]。总体而言,发挥MDT会诊的优势,对患者进行详细的术前综合评估,明确肿瘤状态、切除范围、手术方式及入路,同时结合手术团队的技术可行性,才能做出适合患者的最佳切除方案。

1.2.4 术中精细操作 肝内解剖结构复杂,常存在脉管变异,术中精细化操作是保证肝脏手术成功并减少术后并发症的关键。术中降低风险的策略包括以下2点^[26]:①避免不必要的肝十二指肠韧带解剖;②可通过控制中心静脉压、缺血制剂、间歇性Pringle手法、低温肝脏保护来最大限度地减少出血及输血;而要减少术中损伤和出血,不仅需要外科医师高超的手术能力,同时需要术前同麻醉科医师充分沟通,术中协同合作,才能提高手术安全性。

1.3 肝移植 肝移植是终末期肝病的根治性治疗手段,但由于供肝短缺限制了肝移植手术的开展。近5年,中国肝癌肝移植数量得到了增长,平均约为2100例/年,总体1年、3年和5年生存率分别为84%、71%和63%,但术后5年复发率高达20.0%~57.8%,且术后患者的死亡因素中肝癌复发约占31.68%^[27-28]。研究^[29]发现,术前肿瘤状态、肝炎病毒、患者自身免疫力是独立危险因素,因此,要控制肝移植术后肿瘤复发,不仅要严格把控肝移植受者的选择,还应协同肝病内科、肿瘤科、介入科、核医学科等多学科专家会诊对肝癌肝移植患者进行评估,考虑是否行抗病毒、靶免治疗及放化疗等围手术期辅助治疗,以减少肝移植术后肿瘤复发。

2 不可切除肝癌的希望:转化治疗

2.1 局部抗肿瘤治疗

2.1.1 消融治疗 我国70%以上的肝癌患者发现时已属于中晚期(Ⅱb期、Ⅲa期和Ⅲb期),绝大多数已不宜首选手术切除^[30-31]。而转化治疗能通过局部治疗、系统治疗等多种方法延缓肿瘤成长或缩小肿瘤体积、改善肝功状态、增加残余肝体积,从而消除外科学和肿瘤学不可切除的原因,以实现肿瘤降期或达到手术标准最终实现手术切除。2022版指南^[4]已将消融术列入早期肝癌(单发、直径≤5 cm;多发、直径≤3 cm)的推荐治疗方案,作为手术治疗外的另一种选择。研究^[32-37]表明,直径≤3 cm的小肝癌,消融术与手术切除的远期疗效相当,且对于位置较深或手术切除风险较大的肿瘤,消融治疗可在微创下起到根治疗效,应优先选择;而直径3~5 cm的肝癌患者如果能够耐受手术,且肝癌位置较浅或不适合消融,应首选手术切除,若为不同肝段或位置较深的多发病灶,可以选择消融治疗或协同手术切除,但由于直径>3 cm的肝癌存在消融不全的风险^[38],因此同时进行经肝动脉化疗要优于单纯消融治疗^[39-40]。目前,对于早期肝癌患者优先选择外科切除或是消融治疗仍有争议,但在临床实践中,可充分发挥MDT会诊多学科联动的作用,由熟悉本学科最新指南并掌握最新诊疗手段的影像科、介入科及外科医师协同合作,全面讨论后以决定合适的初始治疗手段。

2.1.2 经肝动脉化疗 根据不同的治疗理念,经肝动脉化疗可分为经导管肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)和经导管肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)。相关研究^[41-42]表明,TACE治疗不可切除肝癌的1年总生存率为70%~83.3%,且载药微球栓塞优于传统碘油,具有更好的安全性,更为理想的远期临床获益,而TACE协同局部治疗(消融、放射、HAIC)^[43-45]、系统抗肿瘤治疗(靶免

治疗)^[46-47]、二步肝切^[48]等方法的综合治疗方案比单一治疗方式更加有效。但部分患者重复进行无效的TACE治疗(TACE>3次,肿瘤仍进展)可能会加重肝功能损伤,产生“TACE抵抗”影响预后^[49],因此,TACE术后在影像科医师的帮助下定期评估肿瘤进展是必要的。HAIC则通过持续性灌注化疗药物避免了“栓塞综合征”此类不良事件发生,相较于TACE具有更好的安全性及抗肿瘤效果^[50],且研究^[51-52]表明HAIC联合靶向及免疫治疗等转化治疗方案治疗中晚期同样安全、有效;然而无论选择TACE或是HAIC,发挥MDT会诊的优势对患者进行详细评估,充分了解患者耐受性及肝功能储备都是前提条件。

2.1.3 肝癌放射治疗 随着精准医学时代的到来,过去担心肝脏耐受性而被质疑的放射疗法,正在成为肝癌综合治疗策略中的重要组成部分。无论是体外放疗如三维适形放疗、调强放疗和立体定向体放疗等技术或经肝动脉放疗栓塞、¹²⁵I粒子植入术等体内放疗方式,得益于精准化放疗操作以及放射性物质损伤滞后的特点,对于不可切除肝癌患者皆可起到延缓病情进展并延长生存期的作用^[53]。此外,诸多研究^[54-56]表明,放射性治疗联合消融治疗/TACE/靶向治疗/序贯外科切除的综合性治疗方案,术后患者近期获益要显著优于单一的治疗手段。因此,对于不可切除肝癌患者,制定融入放射治疗的个体化综合治疗策略,离不开核医学科医师的精准操作以及介入科、肿瘤科、外科等多学科专家的联合参与。

2.2 肝癌的系统治疗:靶向+免疫 目前,临床一线靶向药包括索拉非尼、仑伐替尼、多纳非尼,免疫治疗单药:纳武利尤单抗^[4,57]。而最新研究^[58-59]表明免疫+靶向的联合治疗策略比单一用药更加具有优越性。2022年版指南便推荐阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗,信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物效果作为中晚期肝癌患者的临床一线用药方案,并指出疗效明显优于一线靶向药索拉非尼;此外,靶向免疫联合局部消融、肝动脉化疗、放射治疗等综合治疗策略,在延长中晚期肝癌患者的生存时间、控制肿瘤进展方面均表现出了显著的效果^[60-63],靶向免疫后,序贯外科手术切除的安全性和有效性也得到了验证^[64],进一步增加了中晚期肝癌患者行转化治疗获得手术切除的希望。但肝癌的靶向及免疫治疗临床应用时间尚短,因此,在选择治疗人群、确定用药方案、制定综合性转化治疗策略时,协同肿瘤内科、介入科、核医学科等多学科专家组联合会诊讨论评估是必不可少的。

3 讨论

综上,在MDT的理念下,围绕手术切除,对于可切除的肝癌患者,术前协同重症医学科、麻醉科、营养科、影像科等科室专家对患者进行多学科参与的全面综合评估,不仅能够提高肝癌切除手术的安全性,还可明确肝功能储备有助于预测患者预后、充分了解肿瘤状态以优化手术决策和路径,同时可结合术前新辅助治疗/术后辅助治疗提高围术期患者的生存质量,有效预防并降低术后复发率、严重并发症及病死率;对于不可切除的中晚期肝癌患者,MDT专家会诊结合介入科、核医学科、肿瘤科、肝病科等学科专家意见,根据消融术、TACE、HAIC、局部精准放疗、系统免疫及靶向治疗的特点,制定适合患者的最佳综合转化治

疗方案,最大限度的控制肿瘤进展,积极争取手术切除的机会,从而提高生存期。多学科团队诊疗模式方兴未艾,如何围绕手术为中心制定更加规范化和有效的综合治疗方案,值得进一步探索研究。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 杨帆, 曹毛毛, 李贺, 等. 1990-2019年中国人群肝癌流行病学趋势分析及预测[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(1): 106-113.
- [3] 丁晓毅, 王征, 石洁, 等. 中国肝癌多学科综合治疗专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(2): 278-285.
- [4] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 288-303.
- [5] 罗志江, 彭涛, 林旋, 等. 术前肝功能评估指标的临床应用及研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2021, 28(7): 962-968.
- [6] 周雨, 简志祥. 术前肝储备功能评估与手术决策[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2018, 7(5): 364-370.
- [7] 陈亚进, 曹君. 肝脏及胆道恶性肿瘤多学科综合治疗协作组诊疗模式专家共识[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2017, 11(1): 1-3.
- [8] 夏永祥, 张慧, 张峰, 等. 肝细胞癌免疫新辅助治疗的有效性和安全性分析[J]. 中华外科杂志, 2022, 60(7): 688-694.
- [9] GOURD E. Neoadjuvant radiotherapy improves hepatectomy survival[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(8): e403.
- [10] FENG A L, ZHU J K, YANG Y, et al. Repeated postoperative adjuvant TACE after curative hepatectomy improves outcomes of patients with HCC[J]. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2021, 30(3): 163-168.
- [11] 赵海涛, 毕新宇, 赵宏, 等. 肝细胞癌新辅助及转化治疗中国专家共识[J]. 肝癌电子杂志, 2022, 9(1): 23-28.
- [12] 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 腹腔镜肝切除术治疗肝细胞癌中国专家共识(2020版)[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(11): 1119-1134.
- [13] LEVI SANDRI G B, SPOLETINI G, VENNARECCI G, et al. Laparoscopic liver resection for large HCC: short- and long-term outcomes in relation to tumor size[J]. Surg Endosc, 2018, 32(12): 4772-4779.
- [14] 宋祥勇, 张军, 张永川. 腹腔镜肝切除术与开腹肝切除术治疗原发性大肝癌近期疗效及远期预后对比分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(4): 30-33.
- [15] 周禄科, 杨洁, 刘林, 等. 腹腔镜下肝切除与开腹肝切除术对原发性大肝癌患者远期疗效、胃肠功能及氧化应激反应的影响[J]. 中国内镜杂志, 2021, 27(3): 27-33.

- [16] 王安志,陈捷,张梓宇,等.近侧肝段中晚期巨大肝癌转化后行腹腔镜解剖性肝中叶切除术1例[J].肝癌电子杂志,2021,8(4):44-46.
- [17] KIM H J,CHO J Y,HAN H S,et al.Long-term outcomes of laparoscopic liver resection for centrally located hepatocellular carcinoma[J].Medicina (Kaunas),2022,58(6):737.
- [18] 林融风,华永飞,卢长江,等.腹腔镜肝肿瘤切除中转开腹的影响因素分析[J].中华肝胆外科杂志,2021,27(2):91-93.
- [19] 修典荣.关于腔镜肝手术入路的选择[J].中华腔镜外科杂志(电子版),2018,11(3):138-139.
- [20] 余德才,梁霄,王继洲,等.腹腔镜肝切除术手术入路分类及演变[J].中华消化外科杂志,2022,21(7):966-970.
- [21] 戴朝六,徐锋,金添强.腹腔镜肝切除:解剖性与非解剖性利弊之我见[J].中华普外科手术学杂志(电子版),2019,13(3):228-231.
- [22] JIANG T M,AJI T,WANG Z D,et al.Reconstruction of hepatic venous outflow and management of its complications using ex vivo liver resection and autotransplantation:a single-center experience[J].Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2022,16(3):279-287.
- [23] 宋晓科,李星悦,张志,等.ALPPS与门静脉栓塞治疗未来剩余肝脏体积不足肝癌临床疗效的Meta分析[J].现代肿瘤医学,2022,30(18):3340-3346.
- [24] ZHANG C W,DOU C W,ZHANG X L,et al.Simultaneous transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization for patients with large hepatocellular carcinoma before major hepatectomy[J].World J Gastroenterol,2020,26(30):4489-4500.
- [25] 王晓颖,翟旭东,许剑民,等.肝静脉-门静脉联合栓塞术促进预留肝脏快速增生-结直肠癌肝转移转化切除新策略[J].中国实用外科杂志,2022,42(6):672-679.
- [26] KIM H J,CHO J Y,HAN H S,et al.Improved outcomes of major laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma[J].Surg Oncol,2020,35(1):470-474.
- [27] 郑树森,董家鸿,窦科峰,等.中国肝癌肝移植临床实践指南(2021版)[J].中华移植杂志(电子版),2021,15(6):321-328.
- [28] WERNER J D,FRANGAKIS C,RUCK J M,et al.Neoadjuvant transarterial chemoembolization improves survival after liver transplant in patients with hepatocellular carcinoma[J].Exp Clin Transplant,2019,17(5):638-643.
- [29] AL-AMERI A,YU X B,ZHENG S S.Predictors of post-recurrence survival in hepatocellular carcinoma patients following liver transplantation:systematic review and meta-analysis[J].Transplant Rev (Orlando),2021,36(1):100676.
- [30] 袁响林.中晚期原发性肝癌的降期转化治疗[J].临床肝胆病杂志,2020,36(2):267-271.
- [31] 孙惠川,谢青,荚卫东,等.肝癌转化治疗中国专家共识(2021版)[J].中国实用外科杂志,2021,41(6):618-632.
- [32] 王超,郑柏,桂茂崇,等.超声引导下射频消融术与微创切除治疗小肝癌的远期预后比较[J].中国现代医学杂志,2021,31(16):7-11.
- [33] XU H S,ZHOU L,JIN Q C.The effects of ultrasound-guided radiofrequency ablation and laparoscopic hepatectomy in the treatment of small hepatocellular carcinoma:a retrospective analysis[J].Transl Cancer Res,2021,10(11):4794-4801.
- [34] LEE D H,LEE M W,KIM P N,et al.Outcome of no-touch radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma:a multicenter clinical trial[J].Radiology,2021,301(1):229-236.
- [35] 徐奇奇,朱卫华,甘丽云,等.微波消融与手术切除治疗小肝癌的综合疗效比较[J].中华普通外科杂志,2021,36(9):649-652.
- [36] 李姗姗,李开艳,黄哲,等.特殊部位小肝癌超声引导下微波消融与手术切除的对比研究[J].介入放射学杂志,2021,30(8):784-787.
- [37] CHA D I,SONG K D,KANG T W,et al.Small masses(≤ 3 cm) diagnosed as hepatocellular carcinoma on pre-treatment imaging:comparison of therapeutic outcomes between hepatic resection and radiofrequency ablation[J].Br J Radiol,2020,93(1105):20190719.
- [38] 周江敏,陈琳,张志伟,等.微波消融治疗原发性肝癌的单中心回顾性研究[J].肝胆胰外科杂志,2022,34(5):261-267.
- [39] 周祖邦,王菲,马雯娟,等.超声引导下微波消融联合肝动脉化疗栓塞治疗结直肠癌肝转移的疗效及其预后因素[J].中华医学超声杂志(电子版),2021,18(1):97-105.
- [40] ZAITOUN M M A,ELSAIED S B,ZAITOUN N A,et al.Combined therapy with conventional trans-arterial chemoembolization(cTACE) and microwave ablation(MWA) for hepatocellular carcinoma >3 - <5 cm[J].Int J Hyperthermia,2021,38(1):248-256.
- [41] 唐水杉,曹耿飞,薛巧云,等.药物缓释微球TACE对比传统碘油TACE治疗不可切除肝癌:倾向性评分匹配[J].中华介入放射学电子杂志,2022,10(1):39-44.
- [42] 王砚亮,宋威,卞益同,等.CalliSpheres载药微球与常规TACE在治疗原发性肝癌中的临床疗效及安全性对比[J].临床放射学杂志,2020,39(9):1853-1859.
- [43] 吕然,刘琛志.CalliSpheres载药微球TACE序贯微波消融治疗单发直径 >5 cm原发性老年肝癌的临床研究[J].中华肿瘤防治杂志,2022,29(15):1136-1142.
- [44] 马铭远,林纲毅,蔡宗洋,等.微球经肝动脉化疗栓塞术联合放疗治疗不可切除肝癌的有效性和安全性分析[J].临床肝胆病杂志,2019,35(11):2489-2494.
- [45] 汪有锦,郭山峰,马坤,等.经肝动脉灌注榄香烯联合肝动脉化疗栓塞术治疗不可切除肝癌的疗效观察[J].现代肿瘤医学,2021,29(3):455-458.
- [46] 李灵,贺剑,谢义星,等.TACE-HAIC-靶向-免疫四联治疗中晚期肝细胞癌的回顾性对照研究[J].中华肝脏病杂志,2022,30(9):939-946.
- [47] 邵宝儿,田炳如,乐凌云,等.索拉非尼片联合经肝动脉化

- 疗栓塞术治疗不可手术切除的原发性肝癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(7):620-623.
- [48] 侯昌龙,王继洲,宋瑞鹏,等. 术前肝静脉剥夺术同期联合精准肝动脉化疗栓塞在原发性大肝癌二期切除中应用价值研究[J]. 中国实用外科杂志,2022,42(6):667-671.
- [49] 仲斌演,王万胜,朱海东. 肝细胞癌经动脉化疗栓塞抵抗及后续治疗专家共识[J]. 介入放射学杂志,2022,31(11):1039-1044.
- [50] 赵益,程盛,王永琛,等. 肝动脉灌注化疗与经动脉化疗栓塞/栓塞治疗不可切除肝细胞癌疗效与安全性系统评价和Meta分析[J]. 中国普通外科杂志,2022,31(7):860-869.
- [51] 张伟,高伟,刘晨,等. 多纳非尼联合HAIC和信迪利单抗治疗伴下腔静脉癌栓的肝细胞癌并完全缓解一例[J]. 天津医药,2023,51(2):203-206.
- [52] GOU Q, WU L G, CUI W, et al. Stent placement combined with intraluminal radiofrequency ablation and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced biliary tract cancers with biliary obstruction: a multicentre, retrospective, controlled study[J]. Eur Radiol, 2021, 31(8):5851-5862.
- [53] 王维虎,曾昭冲. 中国原发性肝细胞癌放射治疗指南(2020年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2021,37(5):1029-1033.
- [54] 李高峰,章硕. 介入联合放射治疗与介入治疗原发性大/巨大肝癌的比较[J]. 中国微创外科杂志,2018,18(1):23-25.
- [55] DHONDT E, LAMBERT B, HERMIE L, et al. Y Radioembolization versus drug-eluting bead chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: results from the TRACE phase II randomized controlled trial[J]. Radiology, 2022, 303(3):699-710.
- [56] 韦伟,关利君. TACE联合微波消融与联合~(125)I放射性粒子植入治疗不可切除肝癌合并门静脉癌栓疗效比较[J]. 介入放射学杂志,2022,31(9):889-893.
- [57] 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌免疫治疗中国专家共识(2021版)[J]. 中华医学杂志,2021,101(48):3921-3931.
- [58] 梁秀菊,刘晓,郑桂丽,等. 免疫联合抗血管生成靶向一线治疗晚期肝癌的临床疗效[J]. 中华消化外科杂志,2021,20(S1):15-19.
- [59] REN Z G, XU J M, BAI Y X, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(7):977-990.
- [60] 李清汉,甄作均,何尹韬. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融和免疫靶向治疗术后复发的肝细胞癌患者近远期疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志,2022,25(5):714-717.
- [61] 王雅静,徐竟益,刘影,等. FOLFOX-肝动脉灌注化疗联合靶向及免疫治疗巴塞罗那临床肝癌C期肝细胞癌[J]. 中国介入影像与治疗学,2022,19(11):687-692.
- [62] 李颖林,叶斯斯,康馨丹,等. 肝动脉化疗栓塞联合靶向及免疫检查点抑制剂治疗对中晚期肝癌患者的疗效及安全性研究[J]. 解放军医学院学报,2022,43(11):1113-1117.
- [63] LEE B M, SEONG J S. Radiotherapy as an immune checkpoint blockade combination strategy for hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(10):919-927.
- [64] 张泽,曹银彪,万涛,等. 转化序贯外科手术方案治疗不可手术切除肝细胞癌的安全性及有效性分析[J]. 中华肝胆外科杂志,2022,28(1):15-20.

(2022-11-03收稿)

(本文编校:周雪春,张迪)